

日本先天代謝異常学会

テトラヒドロビオプテリン (BH₄) 反応性高フェニルアラニン血症に対する 天然型 BH₄ 製剤塩酸サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針

日本先天代謝異常学会：BH₄反応性高フェニルアラニン血症の診断と治療に関する専門委員会，
仙台市立病院小児科¹⁾，大阪市立大学大学院発達小児医学²⁾，千葉県こども病院代謝科³⁾，東北大学大学院小児病態学⁴⁾，
女子栄養大学大学院小児栄養学⁵⁾，東北大学大学院遺伝病学⁶⁾，久留米大学医学部小児科⁷⁾，
名古屋市立大学大学院新生児小児医学分野⁸⁾，国立成育医療センター臨床検査部⁹⁾，
熊本大学大学院小児科学分野¹⁰⁾，神戸大学大学院小児科学¹¹⁾

大浦 敏博¹⁾ 新宅 治夫²⁾ 高柳 正樹³⁾ 呉 繁夫⁴⁾
大和田 操⁵⁾ 松原 洋一⁶⁾ 芳野 信⁷⁾
岡野 善行²⁾ 伊藤 哲哉⁸⁾ 奥山 虎之⁹⁾
中村 公俊¹⁰⁾ 松尾 雅文¹¹⁾ 遠藤 文夫¹⁰⁾

要 旨

日本先天代謝異常学会はBH₄反応性高フェニルアラニン血症患者に対するBH₄の適正使用に関し次の提言を行う。

- 1) 高フェニルアラニン血症の鑑別診断と治療は，専門的知識を要するため，先天代謝異常症の診療に十分な経験を有する小児科医によって行われるべきである。
- 2) 4歳未満のBH₄反応性高フェニルアラニン血症患者に対する塩酸サプロプテリンの使用経験は少なく，安全性が評価されていないので，使用に当たっては十分インフォームドコンセントを得る必要がある。本薬剤を4歳未満児へ投与する場合は，その効果と安全性を今後組織的に検討する必要がある。治療開始時には全例本専門委員会へ報告することが望ましい。
- 3) 新生児，乳児に対する使用経験はほとんど無いので，新生児マススクリーニングで発見された新規BH₄反応性高フェニルアラニン血症患者に対しては食事療法で治療を開始する。
- 4) BH₄反応性高フェニルアラニン血症患者であっても，塩酸サプロプテリン単独で血中フェニルアラニン濃度を基準値範囲内に下げることが困難な場合には，食事療法と併用するのが原則である。
- 5) BH₄治療はフェニルアラニン制限食に対するコンプライアンス，患児の生活環境とQOL，家族の治療参加の限界などを総合的に判断して導入する。BH₄反応性の評価には，BH₄負荷試験やフェニルアラニン水酸化酵素遺伝子検査など専門性の高い検査結果をもとに判断する必要があるため，経験の少ない医師にあつては専門医の指導の下に行うこと。

キーワード：テトラヒドロビオプテリン (BH₄)，塩酸サプロプテリン，
BH₄反応性高フェニルアラニン血症

はじめに

テトラヒドロビオプテリン (BH₄) 欠乏による異型高フェニルアラニン (Phe) 血症の治療薬として承認されていた塩酸サプロプテリン (販売名：ビオプテン顆粒 2.5% アスビオファーマ株式会社) に対して平成 20 年 7 月 16 日 BH₄反応性高 Phe 血症への効能追加が承認された。BH₄反応性高 Phe 血症は稀な疾患であり，診断と治療には専門的知識が必要である。また，BH₄反応性高 Phe 血症に対する塩酸サプロプテリン投与例は少なく，長期的予後に関しても不明な点が多いため慎重な使用が求められている。日本先天代謝異常学会ではBH₄反応性高 Phe 血症の診断と治療に関する専門委員会を設置し，検討を行ってきた。この度，ここに適切な診断および治療を行うための暫定指針を作成したので報告する。

1. 高 Phe 血症の分類と治療

高 Phe 血症をきたす疾患には，Phe 水酸化酵素 (PAH) 遺伝子の異常に起因する PAH 欠損症と，PAH の補酵素である BH₄ の生合成系の障害に起因する BH₄ 欠乏性異型高 Phe 血症 (BH₄欠乏症) に大別される。

表 血中 Phe 値の維持範囲²⁾

乳児期～幼児期前半	2～4mg/dl
幼児期後半～小学生前半	3～6
小学生後半	3～8
中学生	3～10
それ以降	3～15

フェニルケトン尿症 (PKU) を含む PAH 異常による高 Phe 血症の治療には 50 年以上前に報告され, PKU に対する唯一の治療法として確立された低 Phe 食事療法が存在する¹⁾. 食事療法の基本は食事からの Phe 摂取量を少なくし, 血液中の Phe 濃度を基準値以内に下げることにある (表). わが国では平成 7 年にフェニルケトン尿症 (高 Phe 血症の一部を含む) の改定勧告治療指針が出されている²⁾. 食事療法の実際は低たんぱく食であり, 不足分の必須アミノ酸, カロリーは特殊ミルク (Phe 除去ミルク) で補う必要がある. 食事療法は生涯続けられるが, 低たんぱく食や特殊ミルクの風味の悪さが問題となり, コンプライアンスを生涯にわたって厳守するのはしばしば困難であった. 年長児になるほど血中 Phe 濃度を推奨された基準値以内に抑えるのが難しくなる傾向が指摘されている³⁾. 一方, 血中 Phe 値の上昇が知能指数の低下のみならず行動や情緒の問題, 注意障害, 精神科的疾患に関連するという報告もなされており^{4)~6)}, 厳格にコントロールすることの重要性が強調されている⁷⁾. そのために新たな治療法の開発が求められていた.

BH₄ 欠乏症の場合は Phe 制限食による治療にもかかわらずカテコールアミンやセロトニンの合成障害によって神経症状が発症するため, PAH 欠損症との鑑別診断が必要である. 現在新生児マススクリーニングで血中 Phe 値の上昇を認めた症例には BH₄ 負荷試験を行い, 血中 Phe 値が低下するかどうかで両者を鑑別することが広く試みられるようになった⁸⁾. BH₄ 欠乏症と診断された場合は天然型 BH₄ 製剤である塩酸サプロプロテリンと神経伝達物質の前駆体である L-ドーパ, 5-ヒドロキシトリプトファンの補充が治療の基本となる.

2. BH₄ 反応性高 Phe 血症の発見

BH₄ 負荷試験で BH₄ に反応して血中 Phe 濃度が低下するにもかかわらず, 血中あるいは尿中プテリジン分析や赤血球ジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 活性の測定で BH₄ 欠乏症は否定され, PAH 遺伝子に変異を認める症例の報告があり, BH₄ 反応性高 Phe 血症, あるいは BH₄ 反応性 PAH 異常症とよばれるようになった⁹⁾¹⁰⁾. このような症例が的確に診断されれば BH₄ 投与によりコントロールの改善, 食事療法の緩和, さ

らには BH₄ 投与のみで血中 Phe がコントロールできる可能性があり, 患者とその家族の精神的, 肉体的負担は著しく軽減されることが期待される. しかし, BH₄ 反応性高 Phe 血症は新生児マススクリーニングで発見される高 Phe 血症の 30% 程度であり, 血中 Phe 濃度が 20mg/dl 以上である古典型 PKU 患者のほとんどは BH₄ に反応しないことも明らかになっている¹¹⁾.

3. 学会の取り組みと効能追加までの経過

わが国では天然型 BH₄ 製剤である塩酸サプロプロテリンが「ジヒドロピオプテリン合成酵素欠損, DHPR 欠損に基づく高 Phe 血症 (異型高 Phe 血症) における血清 Phe 値の低下」について 1992 年 3 月承認を取得している. しかし BH₄ 反応性高 Phe 血症に対しては適応が無いため, 適応拡大が望まれていた. 日本先天代謝異常学会では, 塩酸サプロプロテリンの BH₄ 反応性高 Phe 血症への適応拡大を進めるため, 適応外使用通知に則った申請を検討するよう 2003 年 10 月 31 日, 第一サントリーファーマ株式会社 (当時) に文書で要望した. また日本小児科学会から厚生労働大臣宛てに 2004 年 7 月 1 日付けで適応拡大の要望書を提出した. 2007 年 3 月アスピオファーマ社は塩酸サプロプロテリンの BH₄ 反応性高 Phe 血症への適応拡大の申請を厚生省に提出している.

その後, わが国では 2007 年 9 月, 社会保険診療報酬支払基金より BH₄ 反応性高 Phe 血症に塩酸サプロプロテリンを使用した場合, 審査上認めるとい審査情報が提供された. しかし用法・用量等に関しては言及されていない. 一方, 米国では食品医薬品局 (FDA) が 2007 年 12 月 13 日 BH₄ 反応性高 Phe 血症患者への治療薬である塩酸サプロプロテリン錠を世界で初めて承認した (商品名 Kuvan). わが国においても 2008 年 7 月 16 日付で塩酸サプロプロテリンの BH₄ 反応性 Phe 水酸化酵素欠損に基づく高 Phe 血症 (BH₄ 反応性高 Phe 血症) への効能追加が承認され, 従来の食事療法に加えて新たな治療薬として使用することが可能となった.

4. BH₄ 反応性高 Phe 血症に対する BH₄ 臨床試験

わが国での BH₄ 反応性高 Phe 血症患者に対する臨床試験は患者数が 12 名と少数であり, 安全性などの評価は困難である¹²⁾¹³⁾. 一方欧米では 4 つの大規模臨床試験がおこなわれた. Study 1 では 8 歳から 48 歳の高 Phe 血症患者 489 人を対象に行われ, 96 人 (20%) が BH₄ 反応性と診断された¹⁴⁾. Study 2 では Study 1 で反応性と診断された患者の内 88 名を対象にプラセボ対照二重盲検試験が実施され, BH₄ 投与群で有意な Phe 低下が証明された¹⁵⁾. Study 3 では Study 2 に参加した反応性の患者 80 名に対して 3 用量群 (5, 10, 20mg/

kg) で dose-titration study が行われた。Study 4 では PKU として食事療法されている4歳から12歳の小児例90名を対象に塩酸サプロプロテリン投与が行われ、50名(56%)が反応性と判定されている。これら治験データの詳細はFDAのホームページに掲載されている(<http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2007/022181TOC.htm>)。総計579例の臨床試験データをもとに承認された訳であるが、その対象年齢は4歳から49歳であった。4歳未満の小児は臨床試験の対象外であったことは注目すべきである。

また、FDAに承認された際の効能は「BH₄反応性高Phe血症の血中Phe濃度を低下させる効果」に対してであり、食事療法と併用して使用する旨記載されている。すなわち、塩酸サプロプロテリンは食事療法の代替となることを目的とした薬剤ではなく、基本的には食事療法に併用することで、血中Phe濃度を低下させる(コントロールをより良くする)ことを目的とした薬剤である。塩酸サプロプロテリンの使用により治療基準の血中Phe値を超えていた症例ではより良いコントロールが得られ、また一部の患児では併用することで食事療法の緩和が、さらに軽症型の患児の場合にはBH₄単独投与で治療基準まで低下する効果が期待されている。

5. 安全性と投与開始年齢

米国での臨床試験は先に示したように4歳以上の患者で行われており、それ未満の年齢に対する効果、安全性は評価されていない。4歳未満の小児に対しては塩酸サプロプロテリンの使用経験が少なく、現時点で安全性は未確立である旨保護者に説明し、投与開始にあたって十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。特に新生児、乳児に対する本剤使用経験はほとんど報告が無いので投与は低用量より開始するなど、慎重に行う必要がある。また動物実験では幼若ラットに本剤を経口投与した場合、血漿中及び脳内総ピロプロテリン濃度が成熟ラットに比し高くなると報告されており、低出生体重児、早産児への使用は控えるべきである¹⁶⁾。

BH₄反応性高Phe血症と診断される患児の大多数は血清Phe値が20mg/dlを超えない軽症型であり、古典型PKU患児ほど厳しい食事制限を要しないことが多い。また新生児期、乳児期はPhe除去ミルク、低たんぱく食を用いた食事療法のコンプライアンスも比較的良好である。新生児・乳児への投与経験がほとんどなく、安全性が確立していない現状では新生児マスキングで発見された新規患者にはPhe除去ミルクを用いた食事療法を優先させるべきであろう。またBH₄反応性高Phe血症患者であっても塩酸サプロプロ

テリン単独で血中Phe濃度を基準値以下に下げることが困難な場合には、食事療法と併用するのが原則である。塩酸サプロプロテリンの開始に伴い食事療法を一旦緩和したものの、血中Phe値が基準範囲内に低下しなかった場合は、再度食事療法を厳格にしなくてはならないが、食事療法緩和後に低Phe食を再開するのは通常困難であるので、食事療法の緩和は慎重に行う必要がある。

保育所、幼稚園、小学校入学など集団生活が始まると健常児と同じものを食べたいという要望が強くなる。保護者の希望により塩酸サプロプロテリンの使用を考慮する場合は、患児のBH₄反応性、Phe制限食に対するコンプライアンス、患児の生活環境とQOL、家族の治療参加の限界などを総合的に判断して導入を決定する。本剤は我が国ではBH₄欠乏症に対する治療薬として開発された。乳児例を含むBH₄欠乏症に対する10年間の全例市販後調査では重大な副作用の報告はない¹⁷⁾。しかしBH₄反応性高Phe血症患者ではBH₄は欠乏しておらず、過剰の塩酸サプロプロテリンが投与された場合の長期的安全性に関しては不明である。投与に際しては保護者に十分な説明を行い、同意の上治療を開始すべきである。

6. 症例の選択

報告されたBH₄反応性高Phe血症患者はほとんどの場合、血中Phe濃度が20mg/dlを超えない軽症型高Phe血症であり、古典型PKUと診断された患者が塩酸サプロプロテリンに反応することは稀であることは既に述べたとおりである。現在新生児期にBH₄欠乏症を鑑別するために行っているBH₄負荷試験ではすべてのBH₄反応性高Phe血症患児を拾い上げることは不可能であるが、前値の血中Phe濃度が20mg/dl以下で投与後緩徐にPheが低下し、24時間後に最低値をとる様な症例は反応性である可能性が高い。さらにPAH遺伝子の解析でBH₄反応性高Phe血症に特有の遺伝子変異が検出されれば、反応性が予想される。Phe呼気テストによるin vivo PAH活性測定も非侵襲的であり反応性の判定に有用である¹⁸⁾。

4歳以降に保護者がBH₄に対する反応性の確認を希望される場合は、塩酸サプロプロテリン20mg/kg/日の用量、分2で1週間の連続投与試験を行い、前値の30%以上低下することで反応性と診断する(暫定案)。維持量の決定に際しては、投与量の漸減を行い、単独もしくは食事療法との併用で基準Phe濃度に達するに必要な最少投与量を設定する。血中Pheの維持範囲、治療効果の評価に関しては平成7年に報告されたフェニルケトン尿症改定勧告治療指針に従う²⁾。BH₄反応性高Phe血症の診断と治療は、十分な経験のある

先天代謝異常症の専門医によって行われるべきであり、経験の少ない医師にあっては専門医の助言を得ながら行わなければならない。

7. 医療費に関して

ビオプテン顆粒の薬価は高額であり、例えば体重 20 kg の患児に 10mg/kg/日の用量で使用した場合 1 日にかかる費用は 76,240 円であり (平成 20 年 7 月現在), 1 か月では 2,287,200 円 (3 割負担で 686,160 円) となる。20 歳を超えて必要な場合は小児慢性特定疾患の適応外であるので患者負担は高額となることも保護者に説明しておくべきである。ただし、現在用いられている血中 Phe 濃度の治療基準値 (表) は年長になるに従い徐々に緩和されるので、一部の軽症の BH₄ 反応性高 Phe 血症患児においては、ある年齢に達すると BH₄ 投与なしでも血中 Phe 濃度が基準値以内になることが予想される。その様な患児では年長になると BH₄ 内服は不要となることもある旨保護者に説明しておくべきであろう。

8. 全例を対象とする使用成績調査

今回の適応追加承認にあたり日本人での使用経験が極めて限られていることから、BH₄ 反応性高 Phe 血症患者に使用した場合全例を対象に市販後調査を行うことが義務付けられた。本委員会でも製薬会社とも協力し効果と安全性について解析を行う予定である。米国での臨床試験では血中 Phe 濃度の低下効果に関しては証明されたが、長期的な発達・知能指数、神経認知機能などに関する長期予後は不明である。特に 4 歳未満の患児への BH₄ 投与は欧米でもデータが乏しいため、本学会においても組織的に効果、安全性についてのデータを収集する。このため治療開始時に全例本専門委員会へ報告することを求めたい。今後症例を積み重ね、わが国での長期予後に関するデータを明らかにする必要がある。

BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断についても、暫定的に 1 週間の BH₄ 連続負荷試験が推奨されているが、今後遺伝子型や乳児期の Phe 認容力との相関などを解析し、より確実に負担の少ない確定診断法を確立するためのデータを集積しなくてはならない。

結 語

塩酸サプロプテリンが BH₄ 反応性高 Phe 血症に適応追加されたことにより、特定の患者・家族にとっては食事療法に加え新たな治療選択肢が増えたことになる。今後は血中 Phe 濃度のコントロールの改善、食事療法の緩和などが期待される。従来の食事療法は Phe 除去のため自然蛋白を制限し、不足する蛋白質を人工

的なアミノ酸乳で補うため、普通食に比べてきわめて不自然な栄養法と考えられる。こうした事態はこれまででは PKU だから仕方がないといわれてきたが、BH₄ 反応性高 Phe 血症の場合は、BH₄ 併用により普通食が食べられるという心理的な利点だけでなく、多くの自然蛋白摂取が可能となり、栄養学的な面からも制限食療法に比べて大きな利点がある。

塩酸サプロプテリンは天然型 BH₄ 製剤として我が国で世界に先駆けて合成された薬剤であり、また BH₄ 反応性高 Phe 血症も我が国から初めて報告された疾患である。本剤の臨床試験・承認に関しては米国に後れをとったが、今後我が国でもデータを集積し、日本人患者での安全性と効果を確立することが急務であると考えられる。

備考：PAH 遺伝子解析

PAH の遺伝子診断は現在 Orphan Net Japan のホームページより依頼可能である。以下の URL を参照されたい。http://www.onj.jp/list/index.html

文 献

- 1) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001; 108: 972-982.
- 2) フェニルケトン尿症 (高フェニルアラニン血症の一部を含む) 治療指針の改訂について. *日本小児科学会雑誌* 1995; 99: 1535-1539.
- 3) Walter JH, White FJ, Hall SK, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002; 360: 55-57.
- 4) Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2000; 159 (Suppl 2): S89-93.
- 5) Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, et al. Meta-Analysis of Neuropsychological Symptoms of Adolescents and Adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 91-101.
- 6) Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, et al. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inher Metab Dis* 2004; 27: 115-125.
- 7) Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007; 92: 63-70.
- 8) 異型高フェニルアラニン血症審査委員会. 天然型テトラヒドロビオプテリン (塩酸サプロプテリン) 製剤一診断治療の手引き一. 特殊ミルク情報 1992; 25: 77-82.
- 9) Kure S, Hou DC, Ohura T, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1999; 135: 375-378.
- 10) Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecu-

- lar bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2004 ; 82 : 101—111.
- 11) Muntau AC, Röschinger W, Habich M, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 2122—2132.
 - 12) Shintaku H, Kure S, Ohura T, et al. Long-term treatment and diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia with a mutant phenylalanine hydroxylase gene. *Pediatr Res* 2004 ; 55 : 425—430.
 - 13) BH4 反応性高フェニルアラニン血症に関する治療基準設定専門委員会. テトラヒドロビオプテリン (BH4) 反応性高フェニルアラニン血症に関する治療基準設定専門委員会の研究報告 2. 特殊ミルク情報 2002 ; 38 : 44—59.
 - 14) Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin) : a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inher Metab Dis* 2007 ; 30 : 700—707.
 - 15) Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al. Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria : a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007 ; 370 : 504—510.
 - 16) 林 敏郎, 緒方淳人, 武久真己, 他. 塩酸サプロプテリン (SUN 0588) のラットにおける体内動態. 基礎と臨床 1992 ; 26 : 3471—3495.
 - 17) 「ビオプテン顆粒 2.5%」の市販後調査中間報告 (7年間). 2000年4月サントリー株式会社 (社内文書).
 - 18) Okano Y, Hase Y, Kawajiri M, et al. In vivo studies of phenylalanine hydroxylase by phenylalanine breath test : diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Pediatr Res* 2004 ; 56 : 714—719.
-